

学位授与番号	医博甲第1454号
学位授与年月日	平成13年3月31日
氏名	炭谷宏志
学位論文題目	In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism.
論文審査委員	主査 教授 橋本琢磨 副査 教授 並木幹夫 教授 山本博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

卵巣で産生されたエストロゲンが、子宮筋腫の発育・進展を促進することはよく知られているが、最近の研究により子宮筋腫細胞自身がエストロゲンを合成することが出来ることが明らかとなった。そこで、本研究では

(1) 子宮筋腫にエストロゲン産生酵素であるアロマターゼが発現していることを分子生物学的手法により証明する (2) アロマターゼが子宮筋細胞に局在していることを免疫組織学的に証明する (3) 子宮筋細胞で産生されたエストロゲンが子宮筋細胞自体の増殖を促すことを子宮筋培養細胞を用いて証明することを目的とした。子宮筋腫組織のアロマターゼ発現を RT-PCR 法・Western Blot 法・生物学的活性測定法により検討した。その結果、子宮筋腫にはエストロゲン合成活性を有するアロマターゼが高発現していることが証明された。また、アロマターゼ蛋白は筋腫細胞の細胞質に局在することが免疫組織学的手法で確認された。

次に、子宮筋腫にステロイドを添加してその細胞増殖効果を検討したところ、エストラジオールは 10^{-10}M 以上の添加で有意の細胞増殖促進効果を示したのに対し、テストステロンとアンドロステンジオンは、 10^{-8}M 以上の投与により有意の増殖促進効果を示した。一方、エストロゲン基質とはなり得ないアンドロゲンであるジヒドロテストステロンを用いたコントロール実験では、増殖促進効果は認められなかった。また、テストステロンの増殖促進効果はアロマターゼ阻害薬の添加により消失した。以上の結果から、子宮筋細胞はテストステロンやアンドロステンジオンをエストロゲンに転換して、自己の細胞増殖を促しているものと推定された。ついで、この内因性エストロゲンの作用機構を推定するために、テストステロン添加時の培地中のエストラジオール濃度を測定した。テストステロン (10^{-8}M) 添加時の培地中エストラジオールは 10^{-11}M であり、細胞増殖促進効果を示すエストラジオール最小添加濃度 10^{-10}M より低値であった。したがって、子宮筋腫が合成したエストラジオールは培地中を拡散して遠隔細胞に作用したのではなく、オートクライン・パラクラインの機構で自己の細胞増殖を促進したものと考えられた。

以上の結果、本研究は、子宮筋腫細胞におけるアロマターゼの高発現は子宮筋腫細胞自身の増殖・進展に関与している可能性を強く示唆したものであり、アロマターゼ阻害剤による子宮筋腫の新しい治療法開発の可能性への道を開く意義深い研究と評価された。